

# Nasljedni sindromi polipoza kolona - kliničke manifestacije, nadzor i liječenje

---

Crnjac, Tena

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:128677>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-08**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tena Crnjac**

**Nasljedni sindromi polipoza kolona  
- kliničke manifestacije, nadzor i liječenje**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju KBC Sestre milosrdnice pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Nevena Baršića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

# POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

AFAP- atenuirana obiteljska adenomatozna polipoza (engl. attenuated familial adenomatous polyposis)

APC- adenomatozna polipoza kolona (engl. adenomatous polyposis coli)

AVM- arteriovenozna malformacija (engl. arteriovenous malformation)

BAE- balonom asistirana enteroskopija (engl. Balloon-Assisted Enteroscopy)

BMPR1A- receptor koštanog morfogenetičkog proteina tip 1A (engl. bone morphogenetic protein receptor type 1A)

BRRS- Bannayan-Riley-Ruvalcaba sindrom

CHRPE- kongenitalna hipertrofija pigmentiranog epitela retine (engl. congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium)

COX-2/COX-1- ciklooksigenaza 2 i 1 (engl. cyclooxygenase-2 and 1)

CT- kompjuterizirana tomografija (engl. computed tomography)

CS- Cowdenov sindrom

DNK- deoksiribonukleinska kiselina

FAP- obiteljska adenomatozna polipoza (engl. familial adenomatous polyposis)

FGP- polipi žiljezda fundusa(engl. fundic gland polyps)

GI- gastrointestinalno

HHT- hereditarna hemoragijska teleangiektazija (engl. hereditary haemorrhagic telangiectasia)

IPAA ileoanalna anastomoza s formiranjem rezervoara (engl. ileal pouch-anal anastomosis)

IRA ileorektalna anastomoza (engl. ileorectal anastomosis)

JPS- sindrom juvenilne polipoze (engl. juvenile polyposis syndrome)

KRK- kolorektalni karcinom (engl. colorectal cancer)

LCCSCT- kalcificirajućeg tumora Sertolijevih stanica testis (engl. large cell calcifying Sertoli cell tumors)

MAP- polipoza pridružena MUTYH mutaciji (engl. MUTYH associated polyposis)

MRE- enterografija magnetskom rezonancom (engl. magnetic resonance enterography)

MRI- magnetska rezonancija (engl. magnetic resonance imaging)

MRCP- magnetnorezonantna kolangiopankreatografija (engl. magnetic resonance cholangiopancreatography)

MUTYH mutY homolog

PAPA test- Papanicolaou Test

PHTS- PTEN hamartoma tumor syndrome

PJS- Peutz-Jeghersov sindrom

PTEN- homolog fosfataze i tenzina (engl. phosphatase and tensin homolog)

SCTAT- tumor spolnog tračka jajnika s prstenstim tubulima (engl. sex cord stromal tumor with annular tubules)

SMAD4- reaktor majke protiv dekapentaplegijskog homologa 4 (engl. mothers against decapentaplegic homolog 4)

SŽS- središnji živčani sustav

UZV- ultrazvuk

VCE- endoskopska video kapsula (engl. video capsule endoscopy)

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. FAMILIJARNA ADENOMATOZNA POLIPOZA .....	2
2.1 DIJAGNOZA .....	2
2.1.1 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	3
2.1.2 NADZOR I GENETSKO TESTIRANJE .....	3
2.2 KLINIČKE MANIFESTACIJE .....	4
2.2.1 GASTROINTESTINALNE MANIFESTACIJE .....	4
2.2.2 IZVANKOLONIČNE MANIFESTACIJE .....	5
2.3 LIJEČENJE.....	6
3. MUTYH POVEZANA POLIPOZA.....	8
3.1 DIJAGNOZA .....	8
3.1.1 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	8
3.1.2 GENETSKO TESTIRANJE I NADZOR .....	9
3.2 KLINIČKE MANIFESTACIJE .....	10
3.3 LIJEČENJE.....	11
4. PEUTZ-JEGHERSOV SINDROM .....	13
4.1 DIJAGNOZA .....	13
4.1.1 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	14
4.1.2 GENETSKO TESTIRANJE I NADZOR .....	14
4.2 KLINIČKE MANIFESTACIJE .....	15
4.3 LIJEČENJE.....	16
5. SINDROM JUVENILNE POLIPOZE.....	18
5.1 DIJAGNOZA .....	18
5.1.1 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	18
5.1.2 GENETSKO TESTIRANJE I NADZOR .....	18
5.2 KLINIČKE MANIFESTACIJE .....	20
5.3 LIJEČENJE.....	21
6. ZAKLJUČAK .....	23
7. ZAHVALE .....	24
8. LITERATURA .....	25
9. ŽIVOTOPIS.....	27

# SAŽETAK

Naslov: Nasljedni sindromi polipoza kolona - kliničke manifestacije, nadzor i liječenje

Autor: Tena Crnjac

U nasljedne sindrome polipoze kolona uključujemo sindrome poput familijarne adenomatozne polipoze, sindroma juvenilne polipoze, Peutz–Jeghersovog sindroma i MUTYH-povezane polipoze. Ovim nasljednim sindromima zajednička je pojava multiplih polipoidnih lezija u kolonu, što se naziva polipoza. Polipi u crijevu su tkivne tvorbe koje izrastaju iz crijevne stijenke te se šire u lumen, rijetko daju simptome, ali imaju potencijal maligne transformacije. Većina kolorektalnih karcinoma je nastala iz prethodno benignih polipa, a ovi sindromi dijele i povećan rizik nastanka kolorektalnog i nekih drugih karcinoma. Dijagnoza ovih nasljednih polipoza postavlja se kolonoskopijom i genetskim testiranjem na mutacije koje ih uzrokuju. Kako bi se spriječio razvoj kolorektalnog karcinoma i drugih karcinoma povezanih s polipozom, potrebno je da genetski potvrđene osobe i njihovi bliski rođaci provedu test probira na karcinome za koje su nositelji rizika. Liječenje kolorektalnih polipa može biti endoskopsko (endoskopska resekcija polipa) ili kirurško (resekcija kolona), a kod izraženih polipoza odstranjuje se čitav kolon. I nakon odstranjenja kolona bolesnicima s ovim sindromima potrebne su doživotne kontrole zbog postojanja izvankoloničnih manifestacija, kao i mogućnosti za ponovnim pojavljivanjem polipa.

Ključne riječi: nasljedni sindrom polipoze kolona, polipoza, kolorektalni karcinom, FAP, JPS, PJS, MAP

## **SUMMARY**

Nalov: Hereditary colon polyposis syndromes – clinical manifestations, monitoring and treatment

Author: Tena Crnjac

Hereditary colonic polyposis syndromes include syndromes such as familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis syndrome, Peutz–Jeghers syndrome, and MUTYH-related polyposis. These hereditary syndromes have in common the appearance of multiple polypoid lesions in the colon, which is called polyposis. Polyps in the intestine are tissue formations that grow from the intestinal wall and spread into the lumen, they rarely cause symptoms, but have the potential for malignant transformation. Most colorectal cancers arise from previously benign polyps, and these syndromes share an increased risk of developing colorectal and some other cancers. These hereditary polyps are diagnosed by colonoscopy and genetic testing for the mutations that cause them. In order to prevent the development of colorectal cancer and other cancers associated with polyposis, it is necessary for genetically confirmed person and her their close relatives to conduct screening test for cancers which they are at risk. Even after the removal of the colon, patients with these syndromes need lifelong controls due to the existence of extra-colonic manifestations, as well as the possibility of polyps reappearing. Currently, the only successful therapy for colorectal polyps is surgical removal of the colon, but regardless of this, patients with these syndromes need lifelong controls due to the presence of extra-colonic manifestations and the possibility of polyps reappearing.

Key words: hereditary colon polyposis syndrome, polyposis, colorectal cancer, FAP, JPS, PJS, MAP



# 1. UVOD

Polip kolona je tkivna tvorba koja izrasta iz crijevne stijenke te se širi u lumen. Polipi mogu biti plosnati, sesilni ili na peteljci te variraju veličinom, a najčešća sijela su im rektum i sigmoidni kolon. Pojava multiplih polipa duž probavne cijevi se naziva polipozom. Većina polipa su asimptomatski i mogu se otkriti u sklopu radiološke obrade patologije nekog drugog organskog sustava ili u sklopu obrade gastrointestinalnog sustava. Kada postanu simptomatski mogu se javiti u obliku rektalnog krvarenja, grčeva i boli u truhu, opstrukcije, hipoalbuminemije, anemije ili proljeva. Dijagnoza polipa se postavlja endoskopijom, a prilikom pregleda se može obaviti i endoskopska resekcija polipa. U diferencijalnu dijagnozu je važno uključiti nasljedne obiteljske polipoze, jer one nose značajan rizik od razvoja malignih bolesti. Nasljedni kolorektalni karcinomi dijele se na polipozne i nepolipozne, a polipozni sindromi se histološki dijele na hamartome, adenomatozne kolorektalne karcinome i miješane. U hamartome se ubrajaju Peutz-Jeghersov sindrom (PJS), juvenilni polipozni sindrom (JPS), hiperplastični polipozni sindrom (HPS) i PTEN hamartozni tumorski sindrom (PHTS). U adenomatozne kolorektalne karcinome se ubrajaju familijarna adenomatozna polipoza (FAP), atenuirana familijarna adenomatozna polipoza (AFAP), MUTYH povezana polipoza (MAP) te sindrom polipoze nazubljenih polipa (engl. serrated polyposis syndrome). Miješani polipozni sindrom ima kliničku sliku koja je mješavina različitih vrsta polipa. Nepolipoznom kolorektalnom karcinomu pripada sindrom nepolipoznog karcinoma debelog crijeva (HNPCC), koji se može manifestirati kao sindrom urođenih ravnih adenoma i urođeni nepolipozni kolorektalni karcinom (on se očituje kao Lynch I i II). Nasljedne polipoze kolona, koje će biti detaljnije obrađene u ovom radu, su FAP, MAP, PJS i JPS. One se mogu nasljeđivati autosomno dominantno ili recesivno, ovisno o dijagnozi, ali postoje i bolesnici s de novo mutacijama. Kod navedenih polipoza moguće je provesti genetsko savjetovanje i testiranje. Genetsko testiranje je opravdano kod simptomatskih bolesnika ili kod bliske rodbine potvrđenog indeksa. Kod bolesnika s potvrđenom dijagnozom polipoze, ali i kod rizičnih pojedinaca (bliska rodbina), potrebno je vršiti redoviti endoskopski nadzor, čija je svrha prevencija razvoja ozbiljnijih komplikacija i karcinoma kolona. Kao metode prevencije koriste se nadzorne kolonoskopije s endoskopskom resekcijom polipa ili kolektomija. Zbog probirne kolonoskopije i pravodobnog liječenja identificiranih lezija došlo je do poboljšanja u kumulativnom preživljenju pacijenata, ali unatoč impresivnom smanjenju smrtnosti i dalje postoji rizik od razvoja KRK-a, ali i od karcinoma izvan kolona. Glavni ciljevi liječenja su prevencija raka, preživljenje pacijenata, ali i održavanje dobre kvalitete njihovog života te je zbog toga svim pacijentima potrebno ponuditi redovito i sustavno praćenje te suportivnu skrb.

## **2. FAMILIJARNA ADENOMATOZNA POLIPOZA**

Familijarna adenomatozna polipoza (FAP) je rijedak autosomno dominantan poremećaj, karakteriziran razvojem stotinu do tisuću adenoma u rektumu i debelom crijevu, obično tijekom drugog desetljeća života, a potrebno ga je detektirati i liječiti na vrijeme kako ne bi došlo do progresije u kolorektalni karcinom (KRK). FAP je uzrokovana gametskom mutacijom u APC (adenomatous polyposis coli) genu (5q21). Dijagnoza se temelji na obiteljskoj anamnezi, kliničkim nalazima i na kolonoskopiji, a dijagnozu bi trebalo potvrditi genetskim testiranjem. Iako se većina pacijenata zbog obiteljske anamneze identificira u pubertetskim danima, značajna skupina ljudi proizlazi iz de novo mutacija (20-30%). De novo mutacije nastaju tijekom embriogeneze i ne predstavljaju rizik za pacijentovu braću i sestre, također se smatra da imaju manje ozbiljan fenotip. (1-4) Incidencija FAP-a pri rođenju je oko 1:10000 te čini manje od 1% slučajeva KRK-a. FAP se najčešće pojavljuje u ranoj adolescenciji, a prezentira se nespecifičnim gastrointestinalnim simptomima i rektalnim krvarenjem. (5)

Postoji i manje agresivna varijanta FAP-a (atenuirani FAP-a, AFAP) koju karakterizira manji broj kolorektalnih adenomatoznih polipa (od 10 do 100), kasnija dob pojave adenoma (srednja dob dijagnoze polipa je 44 godine) i raka (javlja se otprilike 10-15 godina kasnije od FAP-a). Polipi često zahvaćaju proksimalni dio debelog crijeva, a rektalni dio rijetko. Zbog toga se može pogrešno dijagnosticirati kao sporadični adenomi. Iako osobe s AFAP-om imaju manji teret polipa u odnosu na klasični FAP, još uvijek imaju povećan rizik od raka. (4)

### **2.1 DIJAGNOZA**

Za ispravnu dijagnozu FAP-a ključno je dobivanje detaljne proširene obiteljske anamneze (u većini slučajeva FAP-om će biti pogođeni bake i djedovi, roditelji, braća ili sestre). Ovisno o stadiju bolesti mogu se razviti simptomi rektalnog krvarenja, simptomi opterećenosti polipima ili stadijem raka, ali postoje i asimptomatski bolesnici. Identifikacija izvankolonične manifestacija također može dovesti do obavljanja endoskopskog pregleda debelog crijeva. Uz obiteljsku anamnezu se provodi sigmoidoskopija ili potpuna kolonoskopija, ovisno o dobi pacijenta ili o tome sumnjamo li na FAP ili AFAP. Nasumično uzimanje uzoraka za biopsiju pri pregledu će vizualizirati intramukozne adenome.

Zbog široke fenotipske varijacije bolesti, dijagnoza AFAP-a je složenija od dijagnoze klasičnog FAP-a. Zbog tendencije distribucije polipa na desnoj strani, za probir se radi totalna kolonoskopija, a za isticanje opterećenja polipima koristi se kromoendoskopija. Genetsko testiranje se uglavnom koristi za probir i za predsimptomatsku ranu dijagnozu rizičnih članova obitelji, te kao potvrda dijagnoze bolesnika s nejasnim kliničkim nalazima.

### **2.1.1 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**

U diferencijalnu dijagnozu ulaze i drugi poremećaji koji uzrokuju polipoze, kao što su hamartomatozni polipi poput onih u Peutz Jeghersovom sindromu, u obiteljskoj juvenilnoj polipozi ili hiperplastičnoj polipozi te kod sindroma nasljednih miješanih polipoza. Kod djece i mladih se višestruki limfoidni agregati mogu zamaskirati kao rani FAP. Ponekad se displastične promjene neadenomatoznih polipa mogu pogrešno identificirati kao sindrom višestrukog adenoma koji je kompatibilan s FAP-om, ali kombinacija adenomatoznih polipa i autosomno dominantnog obrasca nasljeđivanja je klasična za FAP te isključuje većinu alternativnih mogućnosti. Također je ponekad teško razlikovati AFAP i Lynchov sindrom (nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom) budući da oba mogu imati nisko opterećenje polipima, koji se javljaju uglavnom u desnom debelom crijevu. Dijagnoza će na kraju ovisiti o ispravnoj histološkoj klasifikaciji polipa. (4)

### **2.1.2 NADZOR I GENETSKO TESTIRANJE**

Zbog autosomno dominantnog nasljeđivanja svako dijete pacijenta s FAP-om ima 50% šanse da naslijedi neispravan gen, također 50%-tni rizik postoji i kod članova obitelji prvog stupnja. Rizik za braću i sestre ovisi o genetskom statusu roditelja i o mozaicizmu germinativne linije, zbog čega ih je sve potrebno procijeniti. Za testiranje mutacija APC germinativne linije dostupni su testovi sekvenciranja cijelog gena APC, kombinacija probira konformacijske lančane gel elektroforeze (CSGE) i testa skraćivanja proteina (PTT).(1,4)

Testiranje rizične populacije započinje testiranjem oboljelog člana obitelji. Ako se kod pogođene osobe mutacija ne otkrije, testiranje rizičnih rođaka ne bi pomoglo jer bi rezultati bili neuvjerljivi (negativan rezultat testa može biti lažno negativan), a tada se preporuča rutinski kolorektalni probir od 50. godine, kao i za opću populaciju. Za rizičnu djecu se genetsko testiranje preporuča neposredno prije puberteta ili u srednjoj adolescenciji, kada dijagnoza počinje dobivati kliničku važnost u smislu prevencije raka (kirurške intervencije). Kod 25-30% bolesnika s klinički vidljivim FAP-om mutacija se ne može identificirati, pa se rade MUTYH testiranja i potpunije DNK analize, ukoliko su dostupne. Kada su i ti testovi negativni, smatra se da osobe imaju FAP i treba ih tako tretirati. (1,4)

Za sve pacijente s FAP-om bi godišnji fizički pregled trebao uključivati procjenu lezija mekog tkiva ili kostiju te temeljit UZV pregled svake sumnjive lezije štitnjače. Simptomatski pacijenti (bol u trbuhu, novonastali dijabetes melitus ili akutni pankreatitis) zahtijevaju CT (kako bi se isključili dezmoidni tumori mezenterija ili pankreatični adenokarcinom) ili MR (može prikazati vaskularnu zahvaćenost dezmoidnog tumora i predvidjeti njegov rast) abdomena. Korisno je raditi i CT mozga zbog meduloblastoma, a djeci se za prepoznavanje hepatoblastoma preporuča godišnji alfa-fetoprotein i UZV abdomena od rođenja do dobi od 10 godina.

Sve FAP rizične i potvrđene odrasle osobe trebale bi napraviti kolonoskopiju, a sva bi djeca trebala proći fleksibilnu sigmoidoskopiju u dobi između 10. i 12. godine. Preporuka za probir uključuje ezofagogastroduodenoskopiju (EGD) koja počinje u dobi od 25. do 30. godine ili ranije kod simptomatskih bolesnika. Ako se polipi ne pronađu, potrebno je obavljati godišnje kliničke preglede. Ako se do dobi od 25 godina polipi ne otkriju, radi se dvogodišnja sigmoidoskopija ili kolonoskopija, a od 35. godine pregled se preporuča svake treće godine do 50. godine života. Ako polipi do tada nisu otkriveni osoba najvjerojatnije, ali ne apsolutno, nema FAP i probir se preporuča prema smjernicama za opću populaciju. (3,4)

## **2.2 KLINIČKE MANIFESTACIJE**

### **2.2.1 GASTROINTESTINALNE MANIFESTACIJE**

Nespecifične tegobe poput promjena u navikama pražnjenja crijeva, zatvor ili proljev, bolovi u trbuhu, postojanje opipljivih abdominalnih masa ili gubitak tjelesne težine kod mladih pacijenata mogu dovesti do rektosigmoidnog pregleda i identifikacije polipa koji upućuju na FAP. Polipi se obično prvo razvijaju u distalnom dijelu debelog crijeva (rektosigmoid) , a do adolescencije se prepoznaju u cijelom debelom crijevu te se kada se povećavaju u veličini i broju. Rak će se početi razvijati desetljeće nakon pojave polipa, a otprilike 70 do 80% tumora će se pojaviti na lijevoj strani kolona. Bez liječenja, rizik od razvoja KRK-a u mladoj dobi se približava 100% te će većina pacijenata razviti KRK u dobi od 40-50 godina. (1,4)

Histološki FAP predstavljaju brojni sesilni adenomatozni polipi mukoze kolona veličine <1cm. Morfološki polip mogu biti hiperplastični, tubularni adenomi (s ili bez displazijom visokog stupnja) ili invazivni adenokarcinomi u pojedinačnom reseksijskom uzorku. Kod atenuiranog FAP-a se pronalaze iste histopatološke značajke, ali za njega su tipični manji broj polipa te područja s makroskopski nepromijenjenom sluznicom. (4)

Kod bolesnika s FAP-om česti su polipi žlijezda fundusa (FGP) koji se nalaze u tijelu ili fundusu želuca, a rizik od progresije prema malignosti je manji od 1%. (5) Polipi se patogenetski razlikuju od sporadičnih polipa te se pojavljuju prije nego kod ostatka populacije. Više od 50% polipa se razvije u foveolarnu displaziju niskog stupnja, a samo 10% su adenomi. (1,4)

Duodenum je druga najčešća lokacija adenomatoznih polipa te se pojavljuju kod 80% pacijenata s FAP-om, a životni rizik od raka je 12%. Duodenalni karcinom je najčešći izvankolonični zloćudni tumor u FAP-u, te je glavni uzrok smrtnosti nakon izvršene kolektomije. Najčešće korišten sistem opisivanja ozbiljnosti duodenalnih polipa je Spigelmanova klasifikacija koja opisuje stadije od 0 do IV, a dodjeljuje bodove na temelju veličine polipa (1–4, 5–10, >10 mm), broja polipa (1–4, 5–20, >20), histologiji polipa (vilozni,

tubularni, tubulovillous) te po stupnju displazije (niskog stupnja, visokog stupnja). Povećani stadij korelira s povećanim rizikom za progresiju u rak dvanaesnika, a terapija se određuje individualno, ovisno o veličini i broju adenoma, ali i o dobi pacijenta. (4,5) Spigelmanova klasifikacija:

STADIJ 0- predložen nadzor svake 4 godine;

STADIJ I- nadzor svake 2 do 3 godine, blaga bolest;

STADIJ II- nadzor svaku 1 do 3 godine, rizik za progresiju u rak dvanaesnika 2%;

STADIJ III- nadzor svakih 6 do 12 mjeseci, rizik za progresiju u rak dvanaesnika 3%;

STADIJ IV- nadzor svakih 6 mjeseci, rizik za progresiju u rak dvanaesnika 30%. (4)

### **2.2.2 IZVANKOLONIČNE MANIFESTACIJE**

U više od 70% pacijenata s FAP-om pronalazimo i izvankolonične manifestacije koje su se povijesno kategorizirale kao Gardnerov sindrom, Turcotov sindrom, adenokarcinom želuca ili proksimalna polipoza želuca. Benigni izvankolonični tumori povezani s FAP-om su osteomi, dentalne abnormalnosti, kožne lezije, dezmoidnu fibromatozu, CHRPE, adrenalne adenome i nazofaringealne angiofibrome, a maligni izvankolonični tumori su maligne neoplazme štitnjače, gušterače, jetre, SŽS-a, žučnog mjehura i bilijarnog trakta. Kod AFAP-a su najistaknutije izvankolonične manifestacije polipi gornjeg dijela probavnog sustava, duodenalni i želučani adenomi te polipi fundusnih žlijezda. Maligni izvankolonični tumori AFAP-a su adenokarcinom želuca i dojke te hepatoblastom. (1,4)

Dezmoidni tumor je fibroblastični tumor s lokalno destruktivnim rastom te čestim recidivima, a predstavlja treći najčešći uzrok smrti osoba s FAP-om. Uglavnom ima slabo definiranu granicu, a najčešće se nalazi u mezenteriju, područjima ožiljaka i u stijenci crijeva. Prije liječenja se procjenjuje rizik od same bolesti i potencijalna korist od intervencije. Liječenje uključuje modulatore estrogenih receptora, nesteroidne lijekove, kemoterapiju, radioterapiju te kirurško liječenje. (4,5)

Kongenitalna hipertrofija pigmentiranog epitela retine (CHRPE) je najčešća i najranija izvankolonična manifestacija FAP-a koja se može prezentirati već po rođenju, a ne pokazuje maligni potencijal. Klinički se opisuje kao najmanje 1 tamno pigmentirana lezija s aureolom u mrežnici koja može biti prisutna obostrano. CHRPE ima prevalenciju od 90% kod bolesnika s FAP-om i povezanim APC mutacijama, dok se vide samo u 1,2 do 4,4% opće populacije. Zbog navedenog, njegova prisutnost je najava FAP-a i potrebne su dodatne pretrage nakon što se otkrije. Kod bolesnika s FAP-om ili kod onih za koje se sumnja da imaju FAP se preporučuje probir za CHRPE s procjepnom svjetiljkom i neizravnom oftalmoskopijom. (1)

Karcinomi štitne žlijezde povezani s FAP-om najčešće pokazuju histološke značajke papilarnog karcinoma koji je rijedak u općoj populaciji (<1%). Kod pacijenata s FAP-om postoji 2% šanse za razvojem raka štitnjače. Godišnji probirni ultrazvučni pregledi štitnjače se preporučaju između 15. i 20. godine života. (3,4,5)

Hepatoblastom (HB) je najčešći pedijatrijski maligni tumor jetre koji se javlja kod bolesnika mlađih od 15 godina. Bolesnici s FAP-om imaju 750 do 7500 puta veći rizik od razvoja HB u usporedbi s populacijom. Djetetu koje ima HB to može biti prva manifestacija FAP-a. HB je dobro ograničena masa koja nastaje u necirotičnom parenhimu jetre, često se javlja s nespecifičnim simptomima te većina izražava a-fetoprotein. Kod pacijenata s utvrđenom obiteljskom anamnezom HB-a dojenčad se genetski testira na FAP. Ako test bude pozitivan dijete se treba podvrgnuti probiru serumskom a-fetoproteinu i ultrazvuku (UZV) svakih 6 mjeseci dok ne napuni 10 i 15 godina. (1)

## **2.3 LIJEČENJE**

Prevenција raka i održavanje dobre kvalitete života su glavni ciljevi liječenja. Probirna kolonoskopija i pravodobno liječenje identificiranih lezija doveli su do poboljšanja u kumulativnom preživljenju pacijenata. Međutim, osobe s FAP-om i dalje imaju do 80% rizik od razvoja KRK-a te rizik od karcinoma gornjeg dijela probavnog sustava i mezenterijskih dezmoīda. (1)

Za liječenje malih adenoma duodenuma mogu se koristiti koagulacija argon plazmom, endoskopska ampulektomija (uz stentiranje kanala gušterače) te duodenektomija s očuvanjem gušterače (PPTD, resekcija duodenuma od pilorusa do Treitzova ligamenta). (4)

U ranim dvadesetim godinama se kod FAP-a preporuča profilaktička operacija kolorektalnog karcinoma, a kod AFAP-a totalna proktokolektomija i ileoanalna vrećica ili ileorektalna anastomoza. U bolesnika koji imaju nekoliko adenoma dovoljna je kolonoskopska polipektomija te doživotni dvogodišnji interval između kolonoskopskog nadzora. Kod višestrukih polipa je potrebna operacija. Kirurške opcije su subtotalna kolektomija s ileorektalnom anastomozom (IRA) (zbog relativne poštēde rektuma se izvodi kod AFAP), totalna proktokolektomija s ileostomom i proktokolektomija sa ili bez mukozektomijom i analnom anastomozom ilealne vrećice (IPAA). Zbog znatnog rizika od razvoja raka rektuma nakon kolektomije i ileorektalne anastomoze, kod FAP bolesnika s više rektalnih adenoma se savjetuje totalna proktokolektomija s ileoanalnom J-vrećicom. Operacija uklanja cijelo debelo crijevo i rektalnu sluznicu do nazubljene linije te formira unutarnju vrećicu od ileuma. Zbog rizika od rektalnih adenoma i karcinoma nakon operacije obavezan je dvogodišnji ili godišnji pregled te uklanjanje adenoma ukoliko se ponovno pojave. Kada pacijent ima

nekoliko rektalnih polipa, IRA može biti prikladan alternativni postupak, pod uvjetom da postoji prihvaćanje cjeloživotnog rektalnog nadzora. (4)

Američka agencija za hranu i lijekove te Europska agencija za lijekove su pacijentima s FAP-om odobrile dodatnu terapiju celekoksibom (specifični inhibitor cikloksigenaze-2, COX-2). Randomizirana ispitivanja su pokazala da celekoksib uzrokuje regresiju ustanovljenih adenomatoznih polipa. U bolesnika s FAP-om se pokazalo da liječenje s 400 mg celekoksiba dva puta dnevno tijekom 6 mjeseci smanjuje opterećenje tumorom za 28% u usporedbi sa smanjenjem od 4,5% u placebo skupini. (4) Međutim, iako je u smislu gastrointestinalne toksičnosti dugotrajna primjena COX-2 inhibitora relativno sigurna, u prevenciji KRK nosi mali rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih komplikacija. (2) Do regresije adenoma dovelo je i korištenje estrogen/progesteronskih oralnih kontraceptiva. (4)

### **3. MUTYH POVEZANA POLIPOZA**

MUTYH povezana polipoza (MAP) je autosomno recesivno stanje povezano s germinativnim patogenim varijantama oba MUTYH alela, a karakterizirano je povećanim životnim rizikom od KRK (100% životni rizik ukoliko se bolest ne liječi). Bialelne mutacije gena MUTYH su povezane s razvojem višestrukih adenoma. Životni rizik za KRK je 43%-63% u dobi od 60 godina, koji se u nedostatku pravovremenog liječenja povećava na 80%-90%. MAP je jedan od najčešćih sindroma gastrointestinalne polipoze povezane s KRK-om, a prosječna dob kada se KRK dijagnosticira je u 48. godini života. Zbog recesivnog načina nasljeđivanja pacijentima s MAP-om se u 50% slučajeva dijagnoza ne postavi dok već ne razviju KRK. MAP ima slične izvanokolonične manifestacije FAP-u, ali se one rjeđe pojavljuju. Najčešća manifestacija su tumori želuca i duodenuma, a često se opisuju i abnormalnosti štitnjače te tumori lojnih žlijezda. (6,9)

#### **3.1 DIJAGNOZA**

Na MAP dijagnozu treba posumnjati kod pojedinaca koji imaju 20-99 adenomatoznih polipa debelog crijeva koji su obično tubularni adenomi. Također na MAP dijagnozu ukazuju kumulativna anamnezu 10 ili više kolorektalnih adenoma kod pojedinaca ≤60 godina; ≥20 kolorektalnih adenoma kod pojedinca bilo koje dobi; kumulativna anamneza ≥20 kolorektalnih adenoma, hiperplastičnih polipa i/ili sesilnih nazubljenih polipa (isključujući rektalne i sigmoidne hiperplastične polipe); duodenalni polipi ili duodenalni rak; KRK koji može, ali ne mora imati anamnezu polipa (obiteljska anamneza KRK-a u skladu s autosomno recesivnim nasljeđivanjem, a učestalost prilikom dijagnoze je oko 50%) te postojanje sindroma sesilne nazubljene polipoze. (6) MAP ima sličan fenotip kao AFAP, ali nema identificiranu mutaciju APC gena niti preferirane lokalizacije polipa u debelom crijevu. (9,10) Kod nekih slučajeva će obiteljska anamneza ukazivati na recesivan način nasljeđivanja, jer će jedno od braće i sestara ili više njih biti pogođeno, a roditelji će biti nepromijenjeni. Kod indeksa će se dijagnoza postaviti identifikacijom bialelnih patogenih varijanti zametne linije u MUTYH na molekularnom genetskom testiranju. (6,8)

Danas su p.Y179C i p.G396D dvije najčešće mutacije koje predstavljaju 80% MAP-a slučajeva u populaciji bijele rase. Pacijenti s mutacijom p.Y179C imaju težu bolest od onih s homozigotnim p.G396D mutacijama ili složenim heterozigotnim p.G396D/p.Y179C mutacijama, a njima se MAP dijagnosticira kasnije te oni imaju manji rizik od nastanka KRK. Prosječna dob dijagnoze KRK-a kod te mutacije je s 58 i 52 godine, a kod homozigotne p.Y179C mutacije s 46 godina. (9)

##### **3.1.1 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**



Glavne diferencijalne dijagnoze čine adenomatozne polipoze povezane s drugim genetskim promjenama. Zbog fenotipskih preklapanja između različitih genetskih sindroma s predispozicijom za kolorektalne polipe i karcinome, važno je testirati gene. Obiteljska anamneza će ukazati na to je li slučaj izoliran ili se radi o skupu slučajeva unutar istog skupa braće i sestara te postojanje autosomno recesivnog svojstva. Međutim, neomutacija germinativne linije i postzigotske promjene APC-a mogu oponašati ovaj način nasljeđivanja. Također postoje i druge autosomno recesivne adenomatozne kolorektalne polipoze uzrokovane bialelnim patogenim varijantama zametne linije, NTHL1 (NAP, polipoza povezana s NTHL1) i MSH3. Vrlo oslabljeni oblici MAP-a karakterizirani ograničenim brojem kolorektalnih polipa s ili bez KRK-a, mogu oponašati Lynchov sindrom, pogotovo kod bolesnika sa sebacealnim lezijama kože (Muir-Torreov sindrom). Hipertrofije pigmentnog epitela retine su česte u kontekstu polipoze povezane s APC-om, kod bolesnika s CMMRD (constitution Mismatch Repair Deficiency) sindromom česti su multipli polipi ili atenuirani oblici kolorektalne adenomatozne polipoze. Međutim, klinička slika sa specifičnim spektrom tumora i prisutnost cafe-au lait, te mlada dob prilikom dijagnoze, vrlo je različita od MAP-a. (10) MAP se uglavnom od drugih polipoza razlikuje po tome što ima adenome (SSA), hiperplastične polipe (HP) i miješane polipe (hiperplastične i adenomske). (9)

### **3.1.2 GENETSKO TESTIRANJE I NADZOR**

Bolesnici s kliničkom sumnjom na sindrom adenomatozne polipoze trebaju se podvrgnuti godišnjoj kolonoskopiji kao probiru na KRK (zbog predilekcije za proksimalni kolon kod MAP-a fleksibilna sigmoidoskopija se ne preporuča, ali bi se trebala uključiti endoskopija). Kada se uspostavi dijagnoza sindroma polipoza i pretpostavi se autosomno dominantno nasljeđivanje, probir na APC mutaciju putem testiranja molekularnih gena će biti prvi korak. Obitelj koja ima sindrom sličan AFAP-u podrazumijeva recesivno nasljeđivanje, te je kod njih potrebno provjeriti MUTYH mutacije. (9)

Ukupni životni rizik od KRK-a je visok, a najveći rizik imaju osobe mlađe životne dobi. Zbog toga se predlaže početak nadzora između 25. i 30. godine. Zbog polipa i karcinoma cijelom duljinom crijeva (s viškom u proksimalnom kolonu) preferirani oblik nadzora je kolonoskopija s polipektomijom, a interval probira je svake 2 do 3 godine. Osobe s monoalelnim mutacijama MUTYH-a imaju samo marginalno povećan rizik od karcinoma pa im agresivan kolonoskopski nadzor nije potreban. Gornju endoskopiju i bočnu duodenoskopiju treba početi između 30. i 35. godine, a potrebno ih je raditi svaka 3 mjeseca do svake 4 godine. (6,8)

Prvi kriterij za MAP testiranje je  $\geq 15$  histološki potvrđenih adenomatoznih polipa identificiranih tijekom kolonoskopije ili nekoliko uzastopnih kolonoskopija. Kod pojedinaca

koji imaju manji ukupan broj polipa, kod indikacije treba uzeti u obzir dob u trenutku postavljanja dijagnoze, karakteristike adenoma (veličina, arhitektura, stupanj displazije), druge fenotipske manifestacije (polipi gornjeg gastrointestinalnog trakta te kožne lezije), ali i osobnu i obiteljsku anamnezu KRK-a. Probir pomoću mutigenskog panela se preporuča svim pacijentima sa sumnjom na genetsku predispoziciju za rak gastrointestinalnog sustava. (10) Molekularna dijagnoza MAP-a temelji se na identifikaciji patogene varijante oba alela MUTYH, a tumačenje negativnog genetskog testa može predstaviti genetički izazov jer mnoge mutacije još nisu identificirane ili zbog brojnih varijanaca sekvenci. (9,10) Kada su identificirane patogene varijante u obitelji moguće je testiranje ostalih rizičnih članova te prenatalna dijagnoza kod povećanog rizika nasljedstva. (6)

Zbog autosomno recesivnog prijenosa razlikovanje MAP-a od drugih polipoza je posebno važno za braću i sestre jer oni imaju veći rizik za razvoj bolesti od potomaka. Vjerojatnost da svaki brat ili sestra identificiranog slučaja ima dvije patogene varijante je 25%, samo jednu od 2 varijante je 50% (prenositelj gena s malo povećanim rizikom za KRK), a niti jednu je 25%. Utvrđeno je da 1-2% populacije ima monoalelne MUTYH mutacije, pa se zbog budućih potomaka prilikom utvrđivanja MAP-a sugerira da se i supružnik testira na MUTYH. Djeca identificiranog slučaja su obvezni nositelji jedne od dvije identificirane patogene varijante, a cilj molekularnog genetskog testiranja je potvrditi nepostojanje druge patogene varijante alela drugog roditelja. Vjerojatnost takve situacije je niska, ali s obzirom na vrlo visok rizik od KRK-a povezanog s bialelnim patogenim varijantama, mogućnost takve situacije se ne smije zanemariti. (6,9,10)

Indeksu kojem je dokazan MAP s dvije patogene varijante, bi srodnici prvog koljena nakon 45. godine trebali svakih 5 godina ići na kolonoskopiju. Nakon identifikacije i uklanjanja najmanje jednog adenomatoznog polipa (veličina  $\geq 10$ mm i/ili tubulo-vilozna histologija i/ili displazija visokog stupnja) ili višestrukih adenomatoznih polipa ( $>3$ ), kolonoskopiju treba ponavljati svake 3 godine. (10)

Kod planiranja obitelji je prikladno ponuditi genetsko savjetovanje i molekularno genetsko testiranje mladim osobama koje su pogođene, koje su nositelji ili imaju rizik da prenesu gen, ali i njihovom reproduktivnom partneru, kako bi se odredio rizik od MAP-a u potomstvu. (6)

### **3.2 KLINIČKE MANIFESTACIJE**

Pojedinačni polipi bolesnika s MAP-om podliježu karcinogenezi, ali se točan put nastanka karcinoma razlikuje od stanja do stanja. (7) Najčešće prijavljeni polipi su tubularni adenomi, ali su opisani i tubulovilozni adenomi, hiperplastični polipi, sesilno-nazubljeni, adenomi i mješoviti (hiperplastični i adenomatozni). Procjenjuje se da MAP čini 0,7% svih KRK-a te između 0,5% i 6% skupina obiteljski ili rano nastalih KRK-a osoba s malim brojem adenoma

(<15-20). Druga studija je pokazala kako je učestalost izvankoloničnih zloćudnih bolesti kod MUTYH-a u usporedbi s FAP-om dvostruko veća nego kod opće populacije (osobito za rak jajnika, mokraćnog mjehura, kože). Kod žena s MAP-om pronađena je značajno povećana učestalost raka jajnika, cjeloživotni rizik iznosi 6%-14%, a medijan dobi pri postavljanju dijagnoze je 51 godina. Također je značajno povećana i učestalost raka mokraćnog mjehura, sa životnim rizikom od 6%-8% za žene i 6%-25% za muškarce s MAP-om, a medijanom dobi pri dijagnozi od 61 godine (raspon 45-67). Kod bolesnika s MAP-om su česti i duodenalni adenomi (pojavljuju se u 17%-34% osoba s MAP-om) koji imaju povećani rizik od raka dvanaesnika (doživotni rizik od raka dvanaesnika je približno 4%). (6,9)

Mutacije u MUTYH genu mogu pridonijeti razvoju sporadičnog raka želuca te mogu djelovati kao neovisni prediktor lošeg preživljenja kod pacijenata zahvaćenih tim tumorom. Patogene MUTYH varijante su identificirane i u sekretornom karcinomu žlijezda slinovnica (posebno kod karcinoma aciničnih stanica) te kod osoba s visokom učestalošću karcinoma bazalnih stanica. MUTYH inhibicija smanjuje preživljavanje stanica dukalnog adenokarcinoma gušterače i povećava kemoosjetljivost in vitro, pa bi mogao biti njegova nova terapijska meta. (7)

MUTYH ima ulogu i u pojedinim neurološkim bolestima kao što su Parkinsonova bolest, Friedrichova ataksija, Huntingtonova bolest, retinitis pigmentosa te neurofibromatoza. MUTYH p.Gln324His mutacija je povezana sa značajno lošim prognostičkim čimbenicima karcinoma vrata maternice, kao što su visok stupanj diferencijacije stanica i metastaze u limfnim čvorovima (ovi nalazi služe kao rani pokazatelj prognoze pacijentica s rizikom od karcinoma vrata maternice i HPV infekcije). (7)

### **3.3 LIJEČENJE**

Cilj identifikacije bialelnih nositelja MUTYH gena u obitelji je poticanje na odgovarajući klinički nadzor i razgovor o profilaktičkoj operaciji, ukoliko je ona potrebna. (8) Kako bi se utvrdile potrebe pojedinca s MAP-om te opseg njihove bolesti, preporuča se pregled osobne povijesti bolesti s naglaskom na značajke povezane s MAP-om ili KRK-om (polipi debelog crijeva, rektalno krvarenje, bol i nelagoda u trbuhu, nadutost, proljev). Preporučaju se kolonoskopija između 25. i 30. godine te gornja endoskopija (pregled prema naprijed koji uključuje ampulu ili duodenoskopija) između 30. i 35. godine, osnovni UZV pregled štitnjače te pregled kože kod dermatologa. Trenutačno se u vrijeme početne dijagnoze ne preporučuju pretrage drugih izvankoloničnih manifestacija MAP-a. (6,10) Smjernice za nadzor osoba s MUTYH polipozom analogne su smjernicama za osobe s AFAP-om. Kolonoskopija i polipektomija se preporučuju svakih godinu do dvije, sve dok se polipektomijom ne ukloni veliki broj. Apsolutna indikacija za kolektomiju su dokumentirani

KRK ili sumnja na njega te ozbiljni simptomi poput opstrukcije ili krvarenja iz crijeva. Relativne indikacije su prisutnost višestrukih adenoma >6 mm koji se ne mogu liječiti endoskopijom, značajno povećanje broja adenoma između kontrolnih pregleda, prisutnost adenoma s displazijom visokog stupnja ili nemogućnost odgovarajućeg pregleda debelog crijeva (npr. bezbrojnih minijaturnih adenoma ili ograničenog pristupa kolonoskopiji). Nakon operacije je potreban cjeloživotni endoskopski nadzor rektuma ili ilealne vrećice. (9,10) Vrste moguće kolektomije su proktokolektomija s analnom anastomozom ilealne vrećice (IPAA), totalna kolektomija s ileorektalnom anastomozom (IRA) i totalna proktokolektomija s trajnom ileostomijom.

IPAA se može izvesti laparoskopski, laparoskopski potpomognuto ili otvoreno. Općenito se izvodi kada je opterećenje rektalnim polipima veliko ili kao drugi postupak nakon IRA, kada se opterećenje rektalne bolesti ne može kontrolirati endoskopski. Prednosti ovog zahvata su relativno dobro očuvanje funkcije crijeva i skoro eliminiranje rizika od raka rektuma. Može postojati povećan rizik od poremećaja funkcije mjehura i seksualne disfunkcije, ali rezultati mogu biti promjenjivi.

O IRA se razmatra kada je opterećenje rektalnim polipima malo i smatra se da se njime može upravljati endoskopski. IRA je tehnički jednostavan postupak s niskim stopama komplikacija, a obično je povezana s dobrim funkcionalnim ishodom te smanjenim rizikom od seksualne ili urinarne disfunkcije. IRA se ne smije provoditi ako pojedinac ima ozbiljnu rektalnu bolest ili ako se ne može pouzdano podvrgnuti postoperativnom endoskopskom nadzoru preostalog rektuma.

Totalna proktokolektomija s trajnom ileostomijom je rijetko potreban kirurški zahvat, ali je neophodan kod opterećenja rektalnim polipom ili karcinomom te kad postoje kontraindikacije za IPAA (npr. mezenterični desmoid koji sprječava vrećicu da dosegne dno zdjelice, niska invazija rektalnog raka dna zdjelice ili individualne preferencije zbog slabe kontrole sfinktera). (10)

Kod bolesnika s duodenalnim polipima, učestalost nadzora će ovisiti o težini zahvaćenosti, koja se procjenjuje prema Spigelmanovoj klasifikaciji. (10) Adenome dvanaesnika i ampule je moguće ukloniti endoskopski ili kirurški ukoliko polipi pokazuju viloznu promjenu ili tešku displaziju, te ako prelaze 1 cm u promjeru ili uzrokuju simptome. Kirurške mogućnosti uključuju i duodenektomiju koja štedi gušteraču te pankreatikoduodenektomiju (Whippleov postupak). Duodenektomija koja štedi gušteraču je dobra opcija kada papila nije zahvaćena i nema sumnje na rak, a pankreatikoduodenektomija se mora raditi kada je duodenalna papila zahvaćena, kada se sumnja na karcinom ili je on identificiran, bez obzira što je povezana sa značajno većim morbiditetom. (6)

## 4. PEUTZ-JEGHERSOV SINDROM

Peutz-Jeghersov sindrom (PJS) je relativno rijedak nasljedni sindrom karakteriziran gastrointestinalnom polipozom, postojanjem mukokutanih pigmentnih mrlja te povećanim rizikom za razvoj određenih vrsta zloćudnih bolesti. Povećani rizik za nastanak raka gastrointestinalnog sustava postoji u kolorektumu, gušterači i želucu, a u izvankoloničnom sustavu postoji rizik za karcinoma dojke, maternice, cerviksa, jajnika, testisa i pluća. Najveći rizik za nastanak raka ima kolorektum (doživotni rizik je 39%, a prosječna dob oboljenja je s 42 godine), a nakon njega slijedi rak dojke kod žena (doživotni rizik 32-54%). Incidencija sindroma je 1:25000-300000 porođaja te se kod muškaraca i žena pojavljuje jednako često. PJS ima promjenjivu izražajnost, kod nekih pacijenata su izraženi samo polipi, a kod nekih samo perioralne pigmentacije. Prediktor ozbiljnosti u potomstvu može biti priroda polipa u obitelji, koja kod potomstva potiče raniji nadzor kako bi se rizik za malignost i komplikacije crijevnih opstrukcija smanjio. (11,14)

Zbog nepotpune penetracije i različite dobi početka, PJS je na temelju kliničkih opažanja teško rano otkriti. Zbog dijagnostičkih izazova mnogi bolesnici će biti dijagnosticirani tek kada se pojave teške komplikacije (karcinogeneza ili opstrukcija crijeva). Većina prijavljenih bolesnika je u odrasloj dobi, ali više od 30% mlađe je od 10 godina. Prosječna dob dijagnoze PJS je s 23 godine, a prva prezentacija je najčešće opstrukcija crijeva zbog invaginacije hamartoznih polipa u GI traktu. Benigni hamartozni polipi imaju nizak rizik malignosti, a razvijaju se unutar prvog desetljeća života. (11,13)

PJS je poremećaj koji nastaje kao posljedica mutacije germinativne linije u STK11(LKB1, gen koji kodira serin-treonin kinazu 11 na kromosomu 19p13.3) te je to treći najčešće mutirani gen (nakon p53 i KRAS). PJS se nasljeđuje autosomno dominantno i ukoliko roditelj indeksa ima poznatu SKT11 patogenu mutaciju, braća i sestre imaju rizik od 50% da su naslijedili sindrom. (11,12,14)

### 4.1 DIJAGNOZA

Na dijagnozu PJS-a treba posumnjati kod osoba s dva ili više hama hamartoznih polipa GI sustava (tip PJS). Kada pacijent ima podatak o prethodnoj invaginaciji (osobito djeca) ili kada muškarac ima ginekomastiju (tumor Sertolijevih stanica testisa). Pacijenti s PJS-om također imaju i karakterističnu mukokutanu pigmentaciju te hiperpigmentne makule (na usnama, prstima, nosu, anusu i periorbitalno). Za postavljanje kliničke dijagnoze PJS-a potrebno je da osoba ima jednu od karakteristika: dva ili više histološki potvrđena hamartomatozna polipa tipa PJS; jedan ili više polipa tipa PJS kod pojedinca s obiteljskom anamnezom PJS-a kod barem jednog bliskog rođaka; karakterističnu mukokutanu pigmentaciju pojedinca s obiteljskom anamnezom PJS-a kod barem jednog bliskog rođaka;

jedan ili više polip tipa PJS kod pojedinca s karakterističnom mukokutanom pigmentacijom; i/ili molekularnu dijagnozu PJS sa sugestivnim nalazima i heterozigotnom patogenom varijantom STK11 identificiranom molekularnim genetskim testiranjem. (12)

#### **4.1.1 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**

U diferencijalnu dijagnozu PJS-a možemo svrstati Bannayan-Riley-Ruvalcaba sindrom (BRRS) i Cowdenov sindrom (CS) koji pripadaju obitelji sindroma hamartomatoznih polipoza (PTEN1 mutacije s pigmentnim lezijama najčešće na glaviću penisa). BRRS pacijenti mogu imati makrocefaliju, lipome i vaskularne abnormalnosti i kašnjenje u razvoju, a pacijenti s CS-om trihilemome, akralne keratoze te papule na licu i oralne papilome. U diferencijalnu dijagnozu možemo svrstati i juvenilnu polipozu, autosomno dominantno naslijeđeni sindrom koji ima hamartomatozne polipe tankog crijeva (zbog BMPR1A i SMAD4 mutacija) te Laugier-Hunzikerov sindrom (LHS) koji je karakteriziran progresivnim pigmentiranim intraoralnim mukokutanim makulama koje se javljaju kasnije u životu i melanonihijama na nožnim prstima i noktima (nije povezan s gastrointestinalnom polipozom). Konstitucionalan nedostatak MMR-a (CMMRD) je rijedak sindrom predispozicije za rak u djetinjstvu koji također spada u diferencijalnu dijagnozu PJS-a. CMMRD je povezan s kolorektalnim polipima te rakom želuca i dvanaesnika, ali on dodatno ima raznolik spektar zloćudnih bolesti u djetinjstvu (T-stanični limfomski gliom i pigmentne značajke neurofibromatoze tip I). (11,12)

#### **4.1.2 GENETSKO TESTIRANJE I NADZOR**

Molekularno genetičko testiranje može uključivati testiranje jednog gena, multigeni panel i sveobuhvatno genomsko testiranje ovisno o fenotipu. Ispitivanje jednog gena se provodi analizom sekvence STK11 koja se istovremeno radi s genski ciljanom analizom brisanja/dupliciranja eksona i cijelog gena. Molekularno genetsko testiranje koje identificira heterozigotne patogene varijante u STK11 genu će potvrditi PJS dijagnozu i u nedostatku kliničke dijagnoze, a omogućit će i daljnje testiranje rizičnih srodnika. Ako obiteljska varijanta nije poznata, rizičnim članovima obitelji se nude kliničke dijagnostičke procjene rizika, kako bi u slučaju nastanka simptoma imali odgovarajući nadzor i rano liječenje. Ako se čini da je indeks jedini član obitelji s patogenom STK11 varijantom, roditeljima se preporuča molekularno genetsko testiranje na istu patogenu varijantu uz pregled bukalne sluznice, kože prstiju i genitalnog područja. Roditelje se šalje na gastrointestinalnu endoskopiju, pregled testisa kod muškaraca, mamografiju te na ultrazvučni pregled jajnika i bimanualni pregled zdjelice kod žena. Ako kod roditelja nije identificirana patogena varijanta indeksa i oni nemaju kliničke značajke PJS-a, indeks ili ima de novo patogenu varijantu ili je od roditelja naslijedio patogenu varijantu s germinativnim (ili somatskim i germinativnim)

mozaicizmom. Testiranje DNK leukocita roditelja možda neće otkriti sve slučajeve somatskog mozaicizma, a možda neće niti otkriti patogenu varijantu koja je prisutna samo u zametnim stanicama. Ako roditelj indeksa ima patogenu varijantu kao i indeks, rizik od nasljeđivanja za braću i sestre je 50%. Postoje pojedinci koji imaju kliničku dijagnozu PJS-a, ali nemaju detektabilnu patogenu varijantu STK11. Djeca oboljelih roditelja se mogu uputiti na prediktivno genetsko testiranje prije pojave simptoma kako bi se gastrointestinalni nadzor omogućio u odgovarajuće vrijeme. Prisutnost mukokutanih pigmentiranih lezija bi potvrdila dijagnozu i prije prediktivnog testiranja, ali one mogu biti suptilne ili odsutne kod nekih pojedinaca te u prvih nekoliko godina života ne moraju biti prisutne. (12,14)

Za nadzor PJS-a se rade gornja i donja endoskopija u dobi od 8 godina (ova dob je odabrana uzimajući u obzir povijesni rizik od invaginacije). Ukoliko nalaz bude negativan (nepostojanje polipa) prate se u dobi od 18 godina svake 2 do 3 godine, a ukoliko nalaz bude pozitivan (otkriju se polipi) nalaz se ponavlja svake 1 do 3 godine, ovisno o veličini, broju i histopatologiji polipa. Nadzor tankog crijeva se radi pomoću MRE (enterografija magnetskom rezonancom) ili VCE (endoskopska video kapsula) također svake 1 do 3 godine, počevši od 8. godine. Od 8. godine se kod djevojčica također počinju ispitivati prijevremeni znakovi puberteta, koji se provjeravaju svakih godinu dana. Kod dječaka se od 10. godine počinje obavljati pregled testisa i pregled feminizirajućih promjena jednom godišnje. Žene bi od 18. godine trebale početi s pregledom zdjelice (transvaginalni ultrazvuk) i PAPA testom jednom godišnje, a od 25.-30. godine trebale bi imati klinički pregled dojki svakih 6 mjeseci te mamografiju i magnetnu rezonancu jednom godišnje. U dobi od 30 do 35 godina potrebno je jednom godišnje raditi endoskopski ultrazvuk ili MRI/MRCP gušterače (rak gušterače je jedan od vodećih uzroka smrti od raka). (12) Kod dječaka se predlaže UZV testisa od 4. godine te se do 12. godine pregled radi svake 2 godine. Kod dječaka kod kojih se utvrde fizičke manifestacije LCCSCT-a ili ginekomastija, potreban je pregled pedijatra endokrinologa kako bi se potvrdila dijagnoza ili se razmotrili drugi uzroci ginekomastije. (14)

## 4.2 KLINIČKE MANIFESTACIJE

Hamartozni polipi se najčešće nalaze u tankom crijevu (prema prevalenciji: jejunum, ileum pa duodenum), ali mogu se razviti bilo gdje u koloničnom i izvankoloničnom sustavu (bronhi, bubrežne zdjelice, mokraćni mjehur, žučni mjehur, nos, ureter). U tankom crijevu polipi su pedunkularni s lobularnom arhitekturom, a pokrovni epitel im je tipično nedisplastičan, iako može doći do displazije. U debelom crijevu PJS polipi nalikuju polipima prolapsa sluznice, a dijagnozi pogoduju lobularna arhitektura te glatka mišićna vlakna pozitivna na desmin. Polipi s adenomatoznim promjenama mogu biti zamijenjeni za obiteljsku adenomatoznu polipozu. Želučani polipi u PJS-u ne mogu se razlikovati od juvenilnih ili hiperplastičnih polipa. (11,12)

Mukokutane pigmentne makule su druga klasična manifestacija PJS-a. One su prisutne u više od 95% osoba s PJS, a mogu biti tamnoplave, smeđe ili crne boje. Najčešće se nalaze na usnama, na perioralnom području, bukalnoj sluznici, očima, nosnicama, perianalnom području, tabanima i dlanovima te na vrhovima prstiju. Rijetko su prisutne po rođenju, ali obično se pojavljuju do 5. godine života. Prva se pojavljuje oralna pigmentacija i to tijekom prve godine života. Tijekom puberteta i odrasle dobi makule mogu izbljediti, ali neće izbljediti makule koje se pojave na bukalnoj sluznici te će ostati i u odrasloj dobi. Iako mukokutani nalazi nisu specifični samo za PJS (među diferencijalnim dijagnozama su Carneyev kompleks i LEOPARD sindrom), prepoznavanje karakterističnih kožnih manifestacija je bitno jer u de novo varijantama PJS kožni nalazi često prethode GI znakovima i simptomima. Preporuka je da se djeci s karakterističnim PJS pjegama napravi STK11 molekularnu analizu te da se procijene negastrointestinalne manifestacije PJS-a i gastrointestinalni trakt nakon 8. godine života. (11,12,14)

Žene su izložene riziku za nastanak ginekoloških karcinoma, kao što su benigni tumor spolnog tračka jajnika s prstenstim tubulima (SCTAT) te mucinozni tumori jajnika i jajovoda. (11) Također su u opasnosti od adenokarcinoma s minimalnim odstupanjem (adenoma malignum) i od raka dojke. (12) Muškarci su izloženi riziku od nastanka kalcificirajućeg tumora Sertolijevih stanica testisa (LCCSCT) koji su često hormonski aktivni, izlučuju estrogen (ako se tumor ne liječi uzrokovat će ginekomastiju, uznapredovalu starost kostiju te ubrzan rast, što će rezultirati niskim rastom). Maligna transformacija ovog tumora je neuobičajena, a može se pojaviti u starijoj dobi. Liječenje uključuje terapiju inhibitorima aromataze ili operaciju smanjenja grudi. (11,12,14)

Komplikacije PJS-a su invaginacija, opstrukcije GI lumena polipima, začepljenje izlaznog otvora želuca, mezenterična ishemija, rektalno krvarenje te anemija zbog nedostatka željeza. Do 69% pacijenata doživi invaginaciju tankog crijeva, a prvi se događaj javlja između 6. i 18. godine života. Rizik od invaginacije raste s veličinom polipa  $\geq 15\text{mm}$ , a kod djece bez obiteljske anamneze PJS-a, invaginacija je obično prva prepoznata manifestacija sindroma. Ona se prezentira sa simptomima opstrukcije ili s manje akutnom rekurentnom boli, a zabrinjavajuća je jer može dovesti do infarkta i posljedične resekcije crijeva. Otprilike 95% intususcepcija se događa u tankom crijevu, a 5% u debelom crijevu. Opstrukcije GI lumena polipima rezultiraju ulceracijama crijeva te bolovima u trbuhu, a kronično krvarenje vodi do anemije koja zahtjeva višestruke hitne laparotomije ili resekciju crijeva. (11,12,14).

### **4.3 LIJEČENJE**

Glavni cilj liječenja su nadzor, prevencija manifestacije stanja te liječenje komplikacija. Kod liječenja i nadzora PJS-a preporuča se interprofesionalni tim kako bi se smanjio morbiditet i



mortalitet, a sastoji se od gastroenterologa, dermatologa, genetičara, općeg kirurga, urologa i ginekologa. (11) Komplikacije vezane s luminalnim polipom (opstrukcija, invaginacija, krvarenje i anemija) nastaju u djetinjstvu, a u odrasloj dobi nastaje rak. Kako bi se smanjio rizik od tih komplikacija, kod polipa većih od 1cm provodimo profilaktičku polipektomiju. Za uklanjanje dubokih polipa tankog crijeva koristi se BAE (enteroskopija potpomognuta balonom), a povremeno je potrebna i intraoperativna enteroskopija i enterotomija (rezervirane za velike distalne polipe tankog crijeva, izvan dosega BAE). Rutinski endoskopski nadzor s polipektomijom smanjuje učestalost hitne laparotomije i gubitka crijeva kao posljedicu invaginacije. (12) Bolesnike sa simptomatskom invaginacijom treba hitno uputiti na kiruršku redukciju. Idealno bi bilo da se pacijenti podvrgnu intraoperativnoj enteroskopiji i da se tanko crijevo očisti od svih drugih PJS polipa zbog toga što je 40% djece i adolescenata unutar 5 godina od zahvata moralo biti podvrgnuto drugoj laparotomiji. Polipektomija kod djece nije potrebna za smanjenje rizika od raka, jer PJS polipi u djetinjstvu ne podliježu malignim promjenama. (14)

Kod pacijentica s PJS, nakon završetka rađanja ili nakon dobi od 35 godina, mogu se razmotriti profilaktička mastektomija, histerektomija i bilateralna salpingooforektomija kako bi se spriječio ginekološki malignitet. Ginekološka profilaktička kirurgija i mastektomija mogu se razmotriti i na temelju obiteljske anamneze. (11,12)

## **5. SINDROM JUVENILNE POLIPOZE**

Sindrom juvenilne polipoze (JPS) je rijetko autosomno dominantno prekancerozno stanje karakterizirano razvojem hamartoznih polipa u gastrointestinalnom traktu. Incidencija JPS-a je 1:100000 ili 1:160000 (18), a prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je 18,5 godina. Polipi se najčešće nalaze u kolorektumu (98%), želucu (14%), dvanaesniku (7%) te jejunumu i ileumu (7%), a izraz "juvenilan" se odnosi na histološki podtip polipa. Neki pacijenti s JPS-om mogu imati samo 4-5 polipa tijekom cijelog života, a drugi članovi iste obitelji mogu ih imati preko 100, što ovisi o penetrantnosti (17,18). Većina juvenilnih polipa je benigna, ali se mogu maligno transformirati. Rizik od karcinoma se najviše pripisuje KRK-u, ali prijavljeni su i karcinomi želuca, gornjeg probavnog trakta i gušterače. Prosječna dob dijagnoze KRK-a je s 43,9 godina, a njegov kumulativni životni rizik iznosi 38,7%. Genetska osnova JPS-a leži u mutacijama germinativne linije SMAD4 (18q21.1) ili BMPR1A (10q23.2) gena. (15,17)

### **5.1 DIJAGNOZA**

Kriteriji za dijagnozu JPS-a su postojanje 5 ili više juvenilnih polipa kolorektuma, postojanje više juvenilnih polipa u cijelom gastrointestinalnom sustavu ili bilo koji broj juvenilnih polipa uz obiteljsku povijest juvenilne polipoze. Dijagnoza JPS-a se postavlja i u nedostatku izvankoloničnih značajki u skladu s PTEN hamartomskim tumorskim sindromom (PHTS: Cowdenovim sindromom (CS) ili Bannayan-Riley-Ruvalcaba sindrom (BRRS)) te kada se potvrdi identifikacija heterozigotne patogene varijante u genu SMAD4 ili BMPR1A. Histološki juvenilni polipi pokazuju normalan epitel s gustom stromom, upalni infiltrat i glatku površinu s proširenim cističnim žlijezdama (obloženi kubičnim do cilindričnim epitelom s reaktivnim promjenama) ispunjenim sluzi u lamini propriji. (15-17)

#### **5.1.1 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**

Do nejasne kliničke dijagnoze može dovesti postojanje adenomatoznih ili sesilnih nazubljenih polipa kod nekih pacijenata. (19) Također je teško razlikovati upalni od juvenilnog polipa. Međutim, polipi JPS-a će često pokazivati neoplastične promjene na epitelu, a sporadični solitarni juvenilni polipi neće. Poteškoće postoje i pri razlikovanju želučanih polipa kod bolesnika s JPS. Oni su dijagnosticirani kao hiperplastični polipi i teško ih je razlikovati od samih želučanih hiperplastičnih polipa. JPS polipi dijele neke značajke s hamartomima PTEN hamartomskog tumorskog sindroma (PHTS) i sindroma nasljedne miješane polipoze. Zbog toga se na dijagnozu JPS-a sumnja tek kada se isključe drugi sindromi hamartozne polipoze. (17)

#### **5.1.2 GENETSKO TESTIRANJE I NADZOR**

Genetsko testiranje na JPS je bitno kako bi se oboljelim pojedincima postavila dijagnoza prije pojave ozbiljnog ishoda i na taj način ih se potaknulo da poduzmu ranu i učinkovitu intervenciju. (15,17,18,19) U otprilike 50-60% pacijenata kojima je dijagnosticiran JPS, dogodila se mutacija germinativne linije u genu SMAD4 ili BMPR1A, a oba gena izravno ili neizravno utječu na inhibiciju rasta stanica i apoptozu. (16,17,18) Istodobno testiranje na BMPR1A i SMAD4 mutacije može se razmotriti kod osoba s kliničkom sumnjom na JPS, a ako niti jedna patogena varijanta nije pronađena, treba razmotriti korištenje multigenske ploče, koja može uključivati i PTEN (da se utvrdi ima li pojedinac PTEN hamartomski tumorski sindrom, a ne JPS) ili molekularno genetsko testiranje dodatnih gena povezanih s HHT. Molekularno genetsko testiranje djece do 15 godina je potrebno u obiteljima čiji nalazi ukazuju na JPS s patogenom varijantom BMPR1A, na JPS/HHT ili na patogenu varijantu SMAD4. Ukoliko patogena varijanta u obitelji nije poznata, osobe starije od 15 godina će raditi kompletnu krvnu sliku i kolonoskopiju. Normalni nalazi ne isključuju dijagnozu JPS. (15) Kod pacijenata sa SMAD4 mutacijom je potrebno napraviti i probir za nasljednu hemoragijsku teleangiektaziju te radiografiju prsnog koša (transtorakalni ehokardiogram), magnetnu rezonancu mozga i sonografiju jetre. Kod osoba sa SMAD4 mutacijom koje su starije od 40 godina bitna je povijest bolesti i klinički pregled značajki HHT-a, a karakteristična je odsutnost blage, ali rekurentne epistakse i suptilnih telangiektazija. Kod osoba mlađih od 40 godina, anamneza i klinički pregled su bitni za značajke HHT, te početna procjena moždanih i plućnih arteriovenskih malformacija. (15,16) Djeci s HHT-om možda nedostaju tipične kliničke značajke HHT-a kao što su teleangiektazija ili epistaksa, ali su u opasnosti za život ukoliko dođe do plućnih i cerebralnih komplikacija AVM-a. Osjetljiv test probira kod djece sa sumnjom na HHT je transtorakalna ehokardiografija, a magnetnom rezonancom mozga se radi rutinski probir za cerebralne AVM. (18)

Pacijent koji je pod rizikom ili s visokom sumnjom na JPS, treba ići na endoskopski pregled gornjeg i donjeg gastrointestinalnog sustava u dobi od 15 godina ili u vrijeme prvih simptoma, budući da je najranija pojava kolorektalnog karcinoma nakon 20. godine. Kolonoskopija se ponavlja svake dvije do tri godine. Djeci koja nemaju relevantnu obiteljsku anamnezu, a kojoj je pri kolonoskopiji utvrđeno 5 ili više polipa, treba procijeniti postojanje izvankoloničnih simptoma JPS-a te ih naknadno uputiti na genetsko savjetovanje i testiranje. U djeteta kod kojeg se na početnoj kolonoskopiji pronađu 2 ili 3 polipa, nadzor kolonoskopijom se ponavlja nakon 5 godina. Ako je kod djeteta otkrivena specifična genska mutacija, genetsko testiranje se nudi svim članovima obitelji prvog stupnja, a ako mutacija nije otkrivena, rodbinu prvog koljena (iako su asimptomatski) treba uputiti na probirnu kolonoskopiju između 12. i 15. godine. Polovica pacijenata s JPS-om imat će oboljelog roditelja, a otprilike 50% ih ima de novo patogenu varijantu. Testiranje roditeljskog DNK

leukocita možda neće otkriti sve slučajeve somatskog mozaicizma i neće otkriti patogenu varijantu koja je prisutna samo u zametnim stanicama. Roditelji mogu imati i mozaicizam germinativne linije pa se JPS ne može otkriti u DNA roditelja, ali rizik od recidiva je za braću i sestre malo veći nego u općoj populaciji, treba ih smatrati rizičnima i ponuditi im molekularno genetsko testiranje te probir i nadzor za JPS/HHT. (15-18)

Kod rizičnih članova obitelji pacijenta s dokazanim mutacijama zametne linije, korisno je genetsko testiranje, a ako se kod njih ne pronađe mutacija, onda oni nemaju JPS i dalje se mogu pratiti prema smjernicama za opću populaciju ili idu na endoskopski probir. Kod pacijenata s blagom polipozom moguće je napraviti polipektomiju prilikom endoskopskog pregleda (polip se šalje na histološku procjenu). Jednom kad se otkriju polipi >10mm, potrebno ih je ukloniti te kolonoskopiju ponavljati jednom godišnje dok se polipi >10mm ne reseciraju, a zatim kolonoskopiju ponavljati svakih 1 do 5 godina. Kolonoskopski nadzor je neophodan za sprječavanje morbiditeta povezanog s polipima (anemija, bol u truhu i krvarenje), ali i za prevenciju raka. Općeniti nadzor pacijenata s JPS-om se provodi na način da se pri svakom dolasku procjenjuju rektalno krvarenje, anemija, bolovi u truhu, zatvor, proljev, promjena veličine stolice, oblik ili boja stolice, te se radi kompletna krvna slika po potrebi na temelju simptoma. (15-18)

## **5.2 KLINIČKE MANIFESTACIJE**

Bolesnici s JPS-om su obično asimptomatski, ali se mogu prezentirati rektalnim krvarenjem s anemijom, bolovima u truhu, proljevom i intususcepcijom. JPS se može pojaviti i s popratnim izvankoloničnim manifestacijama (30%) koje obuhvaćaju kožne manifestacije kao što su telangiectazije i pigmentirani nevusi, te skeletne stigme (hidrocefalus, makrocefalus, rascjep nepca, polidaktilija, hipertelorizam) koje se najčešće susreću. Polipi se najčešće pojavljuju u kolorektumu, a mogu biti od minijaturnih sjedećih sve do velikih s peteljkom ( $\geq 3$ cm u promjeru). Makroskopski većina polipa ima glatku, zaobljenu površinu, crvenkaste boje, bez fisura ili lobulacija. Veliki se polipi mogu prikazati kao multilobularni, koji imaju bijeli eksudat na površini. (17)

SMAD4 mutacije su povezane s agresivnijim gastrointestinalnim fenotipom, većom incidencijom adenoma i karcinoma debelog crijeva, češćim polipima gornjeg gastrointestinalnog sustava te češćim rakom želuca nego kod BMPR1A mutacije. Pacijenti sa SMAD4 mutacijom također mogu imati značajke nasljedne hemoragijske teleangiectazije (HHT), autosomno dominantnog poremećaja vaskularne displazije. Zbog mutacije koju JPS i HHT dijele, identificiran je novi sindrom preklapanja juvenilne polipoze i hemoragijske teleangiectazije (JPS/HHT), a javlja se kod većine pojedinaca s patogenom varijantom SMAD4. HHT je karakteriziran mukokutanom teleangiectazijama i arteriovenskim

malformacijama organa (AVM). AVM najčešće zahvaćaju jetru, mozak i pluća te su sklone krvarenju koje može biti opasno po život (krvarenje iz pluća i mozga). Krvarenja mogu dovesti do gastrointestinalnog krvarenja ili kronične epistakse. Osobe koje imaju potvrđenu patogenu mutaciju SMAD4, imaju jedno ili više kliničkih obilježja HHT-a, visoku učestalost plućnih arteriovenskih malformacija i/ili epistaksu. Simptomi HHT-a se mogu manifestirati već u ranom djetinjstvu, ali telangiektazija ne mora biti stalna značajka. Pojedinci mogu imati i bolest torakalne aorte i disfunkciju mitralnog zaliska, ablaciju retine, retinitis pigmentosa, marfanoidni habitus ili labavost zglobova. Kod JPS/HHT će se pojaviti i simptomi anemije, migrenske galvobolje i intolerancije na vježbanje. (15,16,18)

Prema kliničkoj prezentaciji i tijeku bolesti, JPS se može podijeliti u dvije fenotipske skupine: na juvenilnu polipoznu dojenačke dobi i na generaliziranu juvenilnu polipozu (kada je zahvaćeno samo debelo crijevo ili se polipi nalaze bilo gdje u gastrointestinalnom sustavu). (15)

Generalizirana juvenilna polipoza može biti nasljedna ili sporadična, a javlja se kasnije u djetinjstvu ili u odraslom životu. Karakterizirana je juvenilnom polipozom cijelog probavnog sustava te povećanim rizikom od gastrointestinalnog karcinoma uz razne izvankolonične manifestacije. U otprilike 50% slučajeva identificirana je mutacija SMAD4 ili BMPR1A gena, a postoji i juvenilna polipoza koli, koja se odnosi na polipe koji se nalaze samo u debelom crijevu. (16)

Juvenilna polipoza dojenačke dobi je generaliziran i agresivan oblik JPS-a, koji se javlja u dojenčadi, a povezan je s mutacijama u BMPR1A i PTEN genu. Juvenilna polipoza dojenačke dobi je karakterizirana ranom pojavom polipa kroz želudac, tanko i debelo crijevo. Polipi su veličine od 1 do 30 mm, a mogu biti sesilni ili peteljkasti. Simptomi ove polipoze su invaginacija, krvarenje, anemija, proljev, pothranjenost, neuspjeh u napredovanju, prolaps rektuma, enteropatija, hipoproteinemija i anasarka te obično nastupa rana smrt. Mnoga se djeca također javljaju s kongenitalnim malformacijama, kao što su makrocefalija i generalizirana hipotonija. Pacijenti se uglavnom prezentiraju s rektalnim krvarenjem ili sa simptomima povezanim s izvankoloničnim manifestacijama, koje mogu imati značajne zdravstvene posljedice. Rektalno krvarenje može biti posljedica ljuštenja polipa ili njegovog površinskog epitela tijekom stolice, a ako se ne liječe krvarenje može dovesti do anemije, pa se pacijenti mogu javiti i s anemijom nepoznata uzroka te prolapsom rektalnog polipa. (15,16,18)

### **5.3 LIJEČENJE**

Zapaženo je kako je ekspresija COX-2 u polipima JPS pacijenata (s BMPR1A mutacijama) veća nego u sporadičnim juvenilnim polipima, te da korelira s veličinom i displazijom polipa,

zbog čega se sugerira kemoprevencija selektivnim ili neselektivnim COX-2 inhibitorima, ali za potvrdu sugestije potrebno je daljnje istraživanje. (18)

Zbog toga što još uvijek nije utvrđen točan slijed događaja potrebnih za razvoj raka, istraživanja lijeka za JPS su otežana te i dalje nisu identificirani kemoprotektivni agensi za njega niti kakve protektivne strategije. (17)

Za liječenje polipa preporučuju se prethodno navedene polipektomija ili kirurško liječenje, a preporuka za liječenje anemije je uzimanje zamjenskog željeza i transfuzija crvenih krvnih zrnaca po potrebi. Endoskopsko liječenje želučanih polipa je teško i simptomatski bolesnici (s teškom anemijom) će možda trebati napraviti subtotalnu ili totalnu gastrektomiju. O njima se razmišlja kod želučane displazije ili masovne želučane polipoze koje nisu kontrolirane endoskopski. Kod kolorektalne polipoze koja se ne može liječiti endoskopski (>50 polipa), kod pacijenata koji imaju teška gastrointestinalna krvarenja ili proljeve, pacijenti s polipima s displazijom ili s jakom obiteljskom anamnezom kolorektalnog karcinoma, mogu biti podvrgnuti profilaktičkom kirurškom zahvatu. Moguće je napraviti subtotalnu kolektomiju s ileorektalnom anastomozom (recidiv >50%, zahtjevaju naknadnu proktektomiju) ili totalnom proktokolektomijom s pouchom (zagovara se kod masivne polipoze), ovisno o opsegu rektalne polipoze. Potreban je čest postoperativni endoskopski nadzor zbog recidiva juvenilnih polipa u vrećici ili rezidualnom rektumu. (15-18)

## 6. ZAKLJUČAK

Nasljedne polipoze kolona koje se spominju u ovom radu su FAP, MAP, PJS i JPS, a zbog njihovog velikog rizika za razvojem kolorektalnog karcinoma, o njima treba razmišljati prilikom utvrđivanja postojanja polipa. Kod obrade pacijenta s polipima moramo uzeti detaljnu osobnu i obiteljsku anamnezu (bitno je spomenuti i blisku rodbinu i postojanje raka), bitno je raditi redovit endoskopski nadzor te napraviti pravovremenu kiruršku intervenciju. Navedene nasljedne polipoze kod simptomatskih bolesnika mogu se dokazati i genetskim testiranjem, a ukoliko genetski test potvrdi postojanje jednog sindroma, moguće je, ovisno o dijagnozi testirati i asimptomatsku rodbinu. Kako bi se spriječio razvoj karcinoma, potreban je redovan endoskopski nadzor te endoskopska resekcija polipa ili resekcija zahvaćenog dijela probavnog trakta. Dob početka kolonoskopskog nadzora je u pubertetskim danima, odnosno ranije ukoliko se pojave simptomi. Nadzor se ponavlja svakih 1 do 5 godina, ovisno o dijagnozi. Kada polipi počnu davati ozbiljne simptome i opterećenje polipima postane preveliko za endoskopsku resekciju, potrebno je provesti kolektomiju. Neovisno o provedenom kirurškom liječenju, pacijenti su i dalje obvezni provoditi nadzor nad svojom bolešću jer se u sklopu nasljednih polipoza kolona pojavljuju i mnogi izvankolonični simptomi. Kako bi se kvaliteta i duljina života pacijenata i njihovih obitelji poboljšala, od ključne je važnosti rano dijagnosticiranje ovih polipoza.

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem se mentoru izv.prof.dr.sc. Nevenu Baršiću, dr. med. na uloženom trudu, vremenu i na savjetima za pisanje rada.

Zahvaljujem obitelji i prijateljima što su mi bili podrška i što su vjerovali u mene. Mojoj obitelji zahvaljujem na svemu što mi je pružila i što mi je omogućila da ostvarim svoje snove, a posebno roditeljima koji su me naučili što je ljubav i da se nikad ne prestatanem boriti za ono što volim. Najveće hvala Bogu jer je uz Njegovu pomoć sve moguće.



## 8. LITERATURA

1. Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, Lai J, Guzman MA. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(11):1382-1398.
2. Aelvoet AS, Buttitta F, Ricciardiello L, Dekker E. Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;58-59:101793.
3. Gutierrez Sanchez LH, Alsawas M, Stephens M, Murad MH, Absah I. Upper GI involvement in children with familial adenomatous polyposis syndrome: single-center experience and meta-analysis of the literature. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(3):648-656.e3.
4. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 12;4:22.
5. Samadder, N. J., Baffy, N., Giridhar, K. V., Couch, F. J., & Riegert-Johnson, D. (2019). Hereditary Cancer Syndromes—A Primer on Diagnosis and Management, Part 2: Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019; 94(6), 1099–1116.
6. Nielsen M, Infante E, Brand R. *MUTYH* Polyposis. 2012 Oct 4 [updated 2021 May 27]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 23035301.
7. Curia MC, Catalano T, Aceto GM. *MUTYH*: Not just polyposis. *World J Clin Oncol*. 2020 24;11(7):428-449.
8. Dunlop MG, Farrington SM. *MUTYH*-associated polyposis and colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2009;18(4):599-610.
9. Kantor M, Sobrado J, Patel S, Eiseler S, Ochner C. Hereditary Colorectal Tumors: A Literature Review on *MUTYH*-Associated Polyposis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:8693182.
10. Colas C, Bonadona V, Baert-Desurmont S, Bonnet D, Coulet F, Dhooge M, Saurin JC, Remenieras A, Bignon YJ, Caron O, De Pauw A, Buisine MP, Buecher B. *MUTYH*-associated polyposis: Review and update of the French recommendations

established in 2012 under the auspices of the National Cancer institute (INCa). *Eur J Med Genet.* 2020;63(12):104078.

11. Wu M, Krishnamurthy K. Peutz-Jeghers Syndrome. 2022 Aug 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30570978.
12. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. 2001 Feb 23 [updated 2021 Sep 2]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301443.
13. Jiang YL, Xu XD, Li BR, Yu ED, Zhao ZY, Liu H. Delayed diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome due to pathological information loss or mistake in family/personal history. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 8;16(1):261.
14. Latchford A, Cohen S, Auth M, Scaillon M, Viala J, Daniels R, Talbotec C, Attard T, Durno C, Hyer W. Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(3):442-452.
15. Larsen Haidle J, MacFarland SP, Howe JR. Juvenile Polyposis Syndrome. 2003 May 13 [updated 2022 Feb 3]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301642.
16. Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA, Giardiello FM, Offerhaus GJ. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol.* 2011 28;17(44):4839-44.
17. Dal Buono A, Gaiani F, Poliani L, Laghi L. Juvenile polyposis syndrome: An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2022;58-59:101799.
18. Cohen S, Hyer W, Mas E, Auth M, Attard TM, Spalinger J, Latchford A, Durno C. Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(3):453-462.
19. Shen N, Wang X, Lu Y, Xiao F, Xiao J. Importance of early detection of juvenile polyposis syndrome: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2020 11;99(50):e23494.

## **9. ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNI PODACI**

Ime i prezime: Tena Crnjac

E-mail: [crnjactena@gmail.com](mailto:crnjactena@gmail.com)

Datum i mjesto rođenja: 11.11.1994. Zagreb, Republika Hrvatska

### **OBRAZOVANJE**

Fakultet: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Ekonomija poduzetništva Sveučilište  
VERN'

Srednja škola: II. gimnazija, Zagreb

Osnovna škola: Medvedgrad, Zagreb

### **STRANI JEZICI**

Engleski i talijanski